

УДК 616.926-036.11-085.34

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Чемич Николай Дмитриевич, д-р мед. н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией Сумского государственного университета, Украина (ул. 20 лет Победы, 15, г. Сумы, 40021, Украина; +380542655294; chief@kinf.sumdu.edu.ua).

Половян Екатерина Сергеевна, ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией Сумского государственного университета, Украина (ул. 20 лет Победы, 15, г. Сумы, 40021, Украина; +380542655294; info@kinf.sumdu.edu.ua).

Резюме

В статье приведены результаты исследования микробиоценоза кишечника у взрослых пациентов с острыми кишечными инфекциями, вызванными условно-патогенными микроорганизмами, при различных схемах лечения. Установлено, что совместное применение коллоидного серебра и комбинированного пробиотика в наибольшей степени препятствует прогрессированию дисбактериоза кишечника и характеризуется наибольшей эффективностью затрат.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, микробиоценоз, коллоидное серебро, пробиотик, анализ "затраты-эффективность".

MICROBIOTIC AND PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF TREATMENT OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS

Chemych Mykola Dmytrovich, MD, DMSc, Professor, Head of Department of Infectious Diseases with Epidemiology, Sumy State University, Ukraine

Polovyan Kateryna Sergeevna, MD, Assistant of Department of Infectious Diseases with Epidemiology, Sumy State University, Ukraine

Summary

The results of the study intestinal microbiota in adult patients with acute intestinal infections caused by opportunistic pathogens, with different treatment regimens. Found that the combined use of colloidal silver and combined probiotic is most hinders the progression of intestinal dysbiosis, which is also accompanied by the most cost effective.

Keywords: acute intestinal infections, microbiocenosis, colloidal silver, probiotic, "cost-effectiveness" analysis.

В Украине, как и во многих странах третьего мира, существуют экологические и социально-экономические предпосылки для превалирования условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) семейства Enterobacteriaceae в этиологической структуре острых кишечных инфекций (ОКИ) [1]. Наряду с этим в результате широкого применения клиницистами антибактериальных препаратов (АБ) возникла проблема расширения спектра резистентности штаммов УПМ к этиотропным препаратам на фоне угнетения нормальной микрофлоры [2]. Доказано, что использование АБ при ОКИ, вызванных УПМ, приводит к замедлению регресса интоксикационного, диарейного и болевого синдромов – это увеличивает длительность пребывания больного в стационаре и период реконвалесценции [3]. Учитывая данные проблемы, в качестве альтернативы традиционной этиотропной терапии были предложены комбинированный пробиотик и коллоидное серебро с размерами частиц 25 нм для лечения больных с ОКИ, вызванными УПМ [4].

Рынок Украины насчитывает более 40 пробиотических препаратов, которые поставляют 26 фирм-производителей, 19 (73,1 %) из которых – зарубежные [5]. Установлено, что в амбулаторных условиях преимущественно используют поликомпонентные пробиотики, содержащие несколько штаммов бактерий или в сочетании с пребиотиками [6]. Была доказана биосовместимость наночастиц серебра и стимулирующее влияние на штаммы *Bifidumbacterium bifidum* при pH 7,0 в условиях *in vitro* на модели, имитирующей физиолого-биохимические процессы пищеварения в верхнем отделе тонкого кишечника человека [7].

Для установления клинико-лабораторной эффективности терапии при лечении ОКИ клиницисты осуществляют мониторинг состояния микробиоценоза толстого кишечника [8]. В свою очередь возникает необходимость в фармакоэкономической оценке различных схем лечения для обоснованного выбора препаратов с клинической и экономической точки зрения [9].

Цель

Целью работы было установление микробиологических и фармакоэкономических аспектов рационального лечения ОКИ, вызванных УПМ.

Материал и методы

Обследовано 100 больных, госпитализированных в Сумскую областную инфекционную клиническую больницу им. З.И. Красовицкого, средний возраст которых составил $(42,51 \pm 2,87)$ года. Было 53 мужчины и 47 женщин. Госпитализация пациентов

осуществлялась на $(1,38 \pm 0,10)$ сутки от начала заболевания. В зависимости от схемы назначения лечебных препаратов больные были распределены на четыре группы по 25 человек в каждой. Пациенты, вошедшие в 1-ю группу, получали базисную терапию – промывание желудка и/или кишечника, диету, регидратацию, ферменты и энтеросорбенты. Больные 2-й – коллоидное серебро с размерами частиц 25 нм 10 мг/л по 100 мл трижды в сутки в течение 5 дней на фоне базисной терапии. Обследованные, вошедшие в 3-ю группу – **комбинированный пробиотик** (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus sporogenes*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum* по $0,325 \times 10^9$ каждого вида в 1 капсуле) по 1 капсуле трижды в сутки в течение 5 дней в составе базисной терапии. Больным, составившим 4-ю группу, помимо базисной терапии назначали коллоидное серебро и пробиотик в вышеуказанных дозах. У всех пациентов заболевание имело среднетяжелое течение. Все группы были сопоставимы по гендерному признаку, этиологии и клиническим формам ОКИ. По данным анамнеза жизни и объективного обследования, сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы у всех респондентов отсутствовала. Кроме общеклинических исследований, у всех пациентов определяли состояние микробиоценоза толстого кишечника до начала лечения и на $(5,76 \pm 0,16)$ сутки с момента госпитализации. Контрольную группу составили 20 клинико-анамнестически здоровых доноров.

Для проведения фармакоэкономической оценки различных схем лечения ОКИ, вызванных УПМ, был использован анализ “стоимость-эффективность” (CEA) – определение значений коэффициента затратной эффективности (Cost-Effectiveness Ratio, CER) и коэффициента прироста эффективности затрат (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER, (ед.)). При этом были рассчитаны прямые расходы для 5-дневного курса лечения 25 пациентов с учетом средних значений розничных цен медикаментов. Стоимость койко-дня составляла 344,40 грн. За меру эффективности принимали количество случаев нормобиоценоза кишечника при выписке из стационара. Полученные результаты обрабатывали с помощью референтного метода [10].

Результаты и их обсуждение

При изучении состояния микробиоценоза толстого кишечника до начала терапии было установлено, что у всех больных микробное число бифидобактерий и лактобацилл было на два порядка ниже, чем в контрольной группе, это сопровождалось увеличением уровня других представителей УПМ в 4,5 раза ($p < 0,05-0,001$) (табл. 1).

Таблица 1

Изменения микробиоценоза толстого кишечника в зависимости от использованных лечебных препаратов и периода заболевания ($M \pm m$)

Группа								
Контроль (n=20)	1-я (n=25)		2-я (n=25)		3-я (n=25)		4-я (n=25)	
	а	б	а	б	а	б	а	б
Бифидобактерии (lg КОЕ/г)								
7,90± 0,07	5,44± 0,70 <i>a</i>	3,12± 0,78 <i>a,b</i>	5,20± 0,73 <i>a</i>	4,56± 0,76 <i>a</i>	5,00± 0,70	6,92± 0,43 <i>b,d,f</i>	5,16± 0,66 <i>a</i>	7,16± 0,31 <i>b,e,g</i>
Лактобациллы (lg КОЕ/г)								
7,75± 0,10	5,76± 0,67 <i>a</i>	3,48± 0,74 <i>a,b</i>	5,48± 0,70 <i>a</i>	4,32± 0,78 <i>a</i>	5,40± 0,69 <i>a</i>	7,32± 0,32 <i>b,d,f</i>	5,36± 0,69 <i>a</i>	7,60± 0,10 <i>b,e,g</i>
Общее количество E. coli (lg КОЕ/г)								
7,51± 0,12	7,73± 0,10	7,58± 0,08	7,64± 0,09	7,42± 0,06	7,71± 0,10	7,56± 0,08	7,64± 0,12	7,53± 0,07
Гемолизирующая E. coli (lg КОЕ/г)								
-	0,97± 0,54	-	0,48± 0,48	-	-	-	0,98± 0,54	-
Другие УПМ (lg КОЕ/г)								
0,51± 0,35	2,91± 0,73 <i>a</i>	2,87± 0,72 <i>a</i>	2,69± 0,73 <i>a</i>	0,67± 0,38 <i>b,c</i>	2,73± 0,74 <i>a</i>	2,35± 0,70 <i>a,f</i>	2,42± 0,72 <i>a</i>	0,72± 0,40 <i>b,e,h</i>
Грибы рода Candida (lg КОЕ/г)								
0,35± 0,24	0,94± 0,39	0,92± 0,38	0,96± 0,43	0,45± 0,31	0,86± 0,35	0,42± 0,30	0,98± 0,42	0,36± 0,25

Примечание: а – острый период, б – ранняя реконвалесценция. Различия статистически значимы относительно: *a* – контрольной группы; *b* – острого периода в группе; *c* – 1-й и 2-й групп; *d* – 1-й и 3-й групп; *e* – 1-й и 4-й групп; *f* – 2-й и 3-й групп; *g* – 2-й и 4-й групп; *h* – 3-й и 4-й групп.

Перед выпиской из стационара у больных 1-й группы дисбиотические изменения углубились – микробное число бифидобактерий и лактобацилл в динамике снизилось ($p < 0,05$) и было меньше, чем значения у пациентов 3-й и 4-й групп ($p < 0,05$). Также у реконвалесцентов, получавших лишь базисную терапию, уровень других представителей УПМ остался на прежнем уровне ($p > 0,05$) и был выше, чем у лиц, пролеченных с использованием коллоидного серебра или в его комбинации с пробиотиком ($p < 0,05$). Сравнивая с острым периодом заболевания, отмечено, что у пациентов 2-й группы микробное число других УПМ снизилось до значений нормы ($p < 0,05$), а уровень бифидобактерий и лактобацилл уменьшился еще на один порядок ($p > 0,05$). У лиц 3-й группы количество представителей мукозной микрофлоры нарастало ($p < 0,05$), а выделение других УПМ продолжалось на прежнем уровне ($p > 0,05$). У больных 4-й группы происходила нормализация указанных показателей: количество бифидобактерий и

лактобацилл не отличалось от нормы ($p>0,05$) и было выше, чем у обследованных из 1-й и 2-й групп ($p<0,05$); микробное число других УПМ снизилось до значений здоровых респондентов ($p<0,05$).

У пациентов всех исследуемых групп под влиянием использованных медикаментов происходила санация от гемолизирующей *E. coli*, а уровни общего количества *E. coli* и грибов рода *Candida* в остром периоде и по окончании терапии не отличались от значений контрольной группы ($p>0,05$).

Исходя из известных данных о популяционном составе микрофлоры кишечника в норме [11], перед выпиской из стационара в 1-й группе было 4 случая нормализации данного биотопа, во 2-й – 7, в 3-й – 11, а в 4-й – 17.

При расчете прямых затрат на 5-дневный курс лечения 25 пациентов из исследуемых групп установлено, что разница между наибольшим и наименьшим значением не превышала 2 %. Так, при применении базисной терапии затраты на лечение составили 45300,0 грн.: стоимость койко-дня (43050,0 грн.) + регидратационная терапия (1185,0 грн.) + энтеросорбция (960,0 грн.) + заместительная ферментная терапия (105,0 грн.). Стоимость лечения больных с использованием на фоне базисной терапии коллоидного серебра составила 45600,0 грн.: расходы при базисной терапии (45300,0 грн.) + раствор коллоидного серебра (300,0 грн.). При добавлении пробиотика к базисной терапии потрачено 45950,0 грн.: расходы при базисной терапии (45300,0 грн.) + пробиотик (650,0 грн.). При совместном использовании раствора коллоидного серебра и пробиотика потрачено 46250 грн.: расходы при базисной терапии (45300,0 грн.) + раствор коллоидного серебра (300,0 грн.) + пробиотик (650,0 грн.).

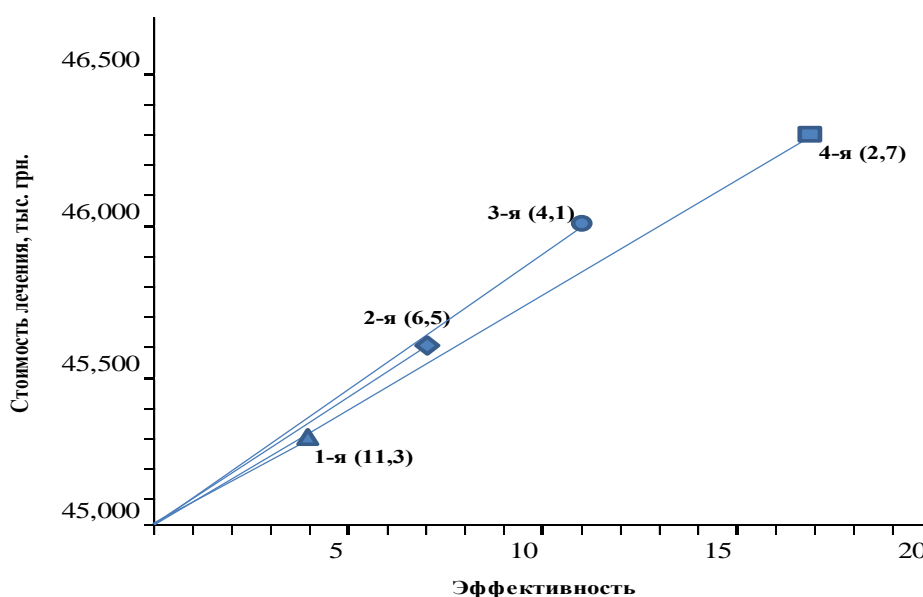


Рисунок 1

SER для исследуемых схем лечения ОКИ, вызванных УПМ

Примечание: в скобках указано CER, значение которого совпадает со значением тангенса угла, образованного отрезком, соединяющим точку, соответствующую разновидности терапии на диаграмме, с началом координат (стоимость = 0, эффективность = 0) и осью абсцисс (эффективность).

Как видно из рис. 1, максимальное значение CER было в 1-й группе, что указывает на незначительную эффективность данной схемы при меньшей стоимости лечения. Показатели CER во 2-й и 3-й группах были ниже, а минимальное значение коэффициента оказалось в 4-й группе вследствие большего коэффициента эффективности терапии.

Так как анализируемые схемы лечения ОКИ, вызванных УПМ, не являются четко доминантными, а их стоимость незначительно отличается между собой, был произведен расчет ICER для оценки улучшения состояния одного больного. Так, при сравнении 1-й и 2-й групп $ICER_{1-2}$ составил 100, что свидетельствовало о том, что состояние пациента улучшилось на 0,01 ЕД; для 1-й и 3-й групп – $ICER_{1-3}$ 92,86 и 0,011 ЕД; для 1-й и 4-й – $ICER_{1-4}$ 73 и 0,014 ЕД соответственно. При сопоставлении альтернативных схем лечения между собой исследуемые величины имели значения: $ICER_{2-3}$ 87,5 и 0,011 ЕД; $ICER_{2-4}$ 65 и 0,015 ЕД и $ICER_{3-4}$ 50 и 0,02 ЕД.

Таким образом, сравнивая с базисной терапией, максимальное снижение ICER для одного пациента на 1 единицу происходит при переходе на комбинированный прием комбинированного пробиотика и коллоидного серебра. К тому же, данная схема имеет наибольшую эффективность затрат при сопоставлении с отдельным назначением указанных лекарственных средств, что делает ее более приемлемой для удовлетворения потребностей пациента.

Выводы

Результаты проведенного исследования по установлению микробиологических и фармакоэкономических аспектов рационального лечения ОКИ, вызванных УПМ, позволили сделать следующие выводы:

1 одновременное назначение коллоидного серебра и комбинированного пробиотика при ОКИ снижает персистентный потенциал УПМ, нормализует популяционный состав мукозной микрофлоры и, как следствие, препятствует прогрессированию дисбактериоза кишечника;

2 схема одновременного приема коллоидного серебра и комбинированного пробиотика на фоне базисной терапии ОКИ имеет наибольшую эффективность затрат.

Литература

1. Острые кишечные инфекции в Республике Беларусь / Т. И. Дмитраченко, В.М. Семенов, Н.В. Ляховская [и др.] // Журнал инфектологии. – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 61–62.
2. Копча В.С. Корекція мікробіоценозу при лікуванні гострих кишкових інфекцій / В.С. Копча, С.А. Деркач // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 2. – С. 31–37.
3. Чемич М.Д. Клініко-етіологічні особливості гострих кишкових інфекцій на сучасному етапі / М.Д. Чемич, К.С. Полов'ян, Т.М. Кваскова [та ін.] // Вісник Сумського державного університету / 2009. – № 2. – С. 159–165.
4. Патент № 73202 України, ⁽⁵¹⁾ МПК (2006.01) А 61 К 35/74. “Спосіб лікування гострих кишкових інфекцій, викликаних умовно патогенними мікроорганізмами з використанням комбінованого пробіотика і колоїдного срібла” / Чемич М.Д., Полов'ян К.С.; заявник і патентовласник Сумський державний університет. – № u201204096; заявл. 03.04.2012; опубл. 10.09.2012, Бюл. № 17.
5. Анализ рынка Украины лекарственных средств – энтеробиотиков (на примере города Запорожья) / Червоненко Н.М., Гречаная Е.В., Котомцева Ю.С. [и др.] // Europejska nauka XXI powieka – 2011. Materiały VII Międzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji, 07-15 maja 2011 roku. – Przemysł: Nauka i studia, 2011. – Р. 41–46.
6. Педан Н.М. Дослідження обсягу та структури амбулаторного використання препаратів групи пробіотиків / Н.М. Педан, Ю.С. Мінакова, О.М. Кириченко // Актуальні питання створення нових лікарських засобів. Мат-ли всеукраїнської науково-практичної конф-ції студентів та молодих вчених, 21-22 квітня 2011 р. – Харків: Вид-во НФаУ, 2011. – С. 448–449.
7. Дибкова С.М. Оцінка стану мікрофлори шлунково-кишкового тракту людини при дії наночастинок золота і срібла / С.М. Дибкова // Вісник проблем біології і медицини. – 2010. – Вип. 3. – С. 223–227.
8. Fecal microbiota in patients receiving enteral feeding are highly variable and may be altered in those who develop diarrhea / K. Whelan, P.A. Judd, K.M. Tuohy [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2009. – № 89. – Р. 240–247.
9. Проценко М.В. Фармакоэкономика как новый инструмент фармацевтического маркетинга / М.В. Проценко, Н.И. Королева // Фармакоэкономика. – 2012. – № 1. – С. 10–12.
10. Яковлева Л.В. Фармакоэкономічний аналіз. Доступ к материалу: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/288/farmakoeconomichnij-analiz>.

11. Захаренко С.М. Роль кишкового мікробіоценозу в підтримці здоров'я людини / С.М. Захаренко // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 1. – С. 69–76.